

氏 名	林 篤 史
(ふりがな)	(はやし あつし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis (ジエノゲストは卵巣子宮内膜症性嚢胞におけるプロゲステロンレセプター発現を変化させる)
論文審査委員	(主) 教授 大 槻 勝 紀 教授 辻 求 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

子宮内膜症は生殖年齢女性の 6~10%に発症する、エストロゲン依存性の炎症性疾患である。子宮内膜症に対する薬物治療としては、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (GnRHa) を用いた偽閉経療法やプロゲスチン (合成プロゲステロン製剤) 療法が代表的である。ジエノゲストは第 4 世代のプロゲスチンであり、内膜症による疼痛に対し、偽閉経療法と同等の効果を有する。さらに投与による骨塩量減少がみられないことから長期に使用可能な薬剤であるが、薬理作用に不明な点が多い。

子宮内膜症は組織学的には子宮内膜および間質に類似した構造をとるが、性ステロイドホルモン受容体の発現パターンが正所性子宮内膜と異なるために、プロゲステロンに対する抵抗性を有すると考えられている。プロゲステロン受容体(以下 PR) isoform には PR-A と PR-B があり、標的遺伝子におけるプロゲステロンの影響は内膜の PR-B により誘導さ

れ、PR-A は PR-B の発現を抑制するため、PR 全体の発現量のみならず、PR-B と PR-A の発現比 (PR-B/ PR-A ratio) が重要となる。内膜症組織では正所性内膜と比較し、PR-B/ PR-A ratio が低いことが報告されており、これによりプロゲステロン抵抗性が生じると考えられる。また、エストロゲン受容体(以下 ER) isoform には PR 発現を促進する ER- α と、PR 発現を抑制する ER- β があるため、ER- β と ER- α の発現比 (ER- β / ER- α ratio) が重要であり、内膜症組織では正所性内膜と比較し、ER- β / ER- α ratio が高いため、PR 発現が抑制される。このように、プロゲステロンによる増殖抑制効果の低下、すなわちプロゲステロン抵抗性が生じており、子宮内膜症の病態の一つと考えられている。

本研究の目的は、偽閉経療法、ジエノゲスト投与による PR・ER isoform の発現パターンに対する影響を検討し、子宮内膜症のプロゲステロン抵抗性の改善という、新たな薬理効果を解明することである。

《対象と方法》

2002年1月から2010年6月までに、大阪医科大学産婦人科でインフォームドコンセント取得後に子宮内膜症および子宮筋腫に対して手術を行った60例を対象とした。卵巢内膜症性嚢胞に対し、嚢胞摘出術を施行し、子宮内膜症病巣の検体を採取した。また、コントロール群として、子宮筋腫に対する子宮全摘出術時に採取した正所性子宮内膜組織を用いた(以下コントロール群)。術前にジエノゲストを投与した群(以下ジエノゲスト群)、GnRHa(酢酸リュープロレリン)を投与した群(以下GnRHa群)、術前に薬物療法を施行しなかった群(以下無投薬群)を後方視的に検討した。採取した検体から常法により total RNA を抽出し、random primer 法により合成した cDNA を鋳型にして、それぞれの組織における PR・ER isoform の mRNA 発現量を real-time PCR 法で定量した。また、手術検体のパラフィン切片を HE 染色して組織学的に子宮内膜症性嚢胞を確定診断し、抗 PR-A・PR-B・ER- α ・ER- β 抗体で免疫染色して、PR・ER isoform の局在を正所性内膜と比較した。

《結 果》

- ① 過去の報告と同様に、内膜症の無投薬群ではコントロール群に比較し、内膜増殖抑制因子である PR-B の発現が相対的に低いことから PR-B/ PR-A ratio が有意に低く、ER-β/ER-α ratio が有意に高かった。ジェノゲスト群では無投薬群と比較して ER-β/ER-α ratio が有意に低く、ER-βによる PR 発現抑制が解除されることが示唆された。それを裏付ける形で、ジェノゲスト群では無投薬群と比較して PR-B の発現が相対的に増強することにより、PR-B/ PR-A ratio が有意に高かった。GnRHa 群では ER-α、ER-β、ER-β/ ER-α ratio はいずれも無投薬群と比較し、有意な差を認めなかった。また、PR-A、PR-B 発現はともに無投薬群より有意に高く、結果的に PR-B/ PR-A ratio が有意な差を示さなかった。
- ② 組織学的検討では、ジェノゲスト群や GnRHa 群で無投薬群と比較し、PR-B 発現が増強していた。また、ER-β発現はジェノゲスト群で無投薬群より減弱していたが、GnRHa 群と無投薬群の間に差を認めなかった。

《結 論》

子宮内膜症患者に対するジェノゲスト治療は GnRHa 治療とは異なり、内膜症病変における ER isoform および PR isoform の発現パターンを変化させる。このことにより、ジェノゲストは子宮内膜症病変におけるプロゲステロン抵抗性を改善させることを示している。

論文審査結果の要旨

子宮内膜症と正所性子宮内膜では、性ステロイドホルモン受容体発現が異なる。プロゲステロン受容体 (PR) の isoform には PR-A と PR-B があり、標的遺伝子におけるプロゲステロンの影響は PR-B により誘導され、PR-A は PR-B の発現を抑制する。エストロゲン受容体 (ER) の isoform には PR 発現を促進する ER- α と、PR や ER- α 発現を抑制する ER- β がある。内膜症組織では正所性内膜と比較し PR-B/ PR-A 比が低く、ER- β / ER- α 比が高いことから、プロゲステロンによる子宮内膜症の増殖抑制効果が低下すること、すなわちプロゲステロン抵抗性が生じると考えられている。ジェノゲストは子宮内膜症治療に用いられる経口プロゲステンである。本研究はジェノゲスト投与による子宮内膜症のプロゲステロン抵抗性に対する影響を検討したものである。

申請者らは子宮内膜症患者 43 例と子宮内膜症のない女性 17 例を対象とし、正所性子宮内膜、卵巣子宮内膜症性嚢胞における PR-A、PR-B および ER- α 、ER- β の発現を評価し、術前に行った治療別に比較した。過去の報告と同様に、無投薬群では正所性内膜に比較し、PR-B/ PR-A 比が有意に低く、ER- β / ER- α 比が有意に高かった。ジェノゲスト群では無投薬群と比較して、ER- β / ER- α 比が有意に低く、ER- β による PR 発現抑制が解除されることが示唆された。また、ジェノゲスト群では無投薬群と比較して、PR-B の発現が相対的に増強することにより、PR-B/ PR-A 比が有意に高かった。

本研究によりジェノゲストは子宮内膜症病変における ER isoform および PR isoform の発現パターンを正所性内膜における発現パターンに近づけることにより、内膜症の持つプロゲステロン抵抗性を改善することが示唆された。この知見はジェノゲストが持つ新たな薬理作用の解明に貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Ovarian Research 2012 Nov 1;5(1):31.
doi: 10.1186/1757-2215-5-31